

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 10 月 10 日 (10.10.2002)

PCT

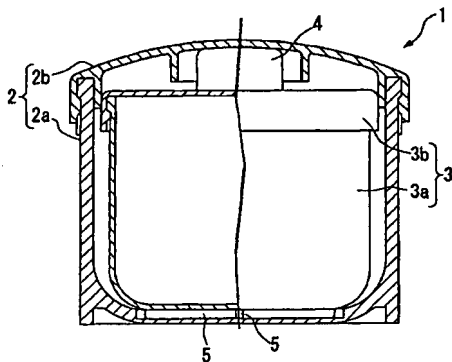
(10) 国際公開番号  
WO 02/079112 A1

- (51) 国際特許分類: C04B 12/02, 28/34, A61L 27/12, A61K 6/06, B28C 5/18
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/04999
- (22) 国際出願日: 2001 年 6 月 13 日 (13.06.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-94039 2001 年 3 月 28 日 (28.03.2001) JP  
特願2001-94040 2001 年 3 月 28 日 (28.03.2001) JP  
特願2001-94041 2001 年 3 月 28 日 (28.03.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱マテリアル株式会社 (MITSUBISHI MATERIALS CORPORATION) [JP/JP]; 〒100-8117 東京都千代田区大手町一丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 平野昌弘 (HIRANO, Masahiro) [JP/JP]. 浅岡伸之 (ASAOKA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒368-8503 埼玉県秩父郡横瀬町大字横瀬2270番地 三菱マテリアル株式会社 医用材料センター内 Saitama (JP). 竹内啓泰 (TAKEUCHI, Hiroyasu) [JP/JP]; 〒100-8117 東京都千代田区大手町一丁目5番1号 三菱マテリアル株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 志賀正武, 外 (SHIGA, Masatake et al.); 〒169-8925 東京都新宿区高田馬場三丁目23番3号 ORビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,

[続葉有]

(54) Title: KNEADED PRODUCT CONTAINING CALCIUM PHOSPHATE CEMENT AND METHOD FOR PREPARATION THEREOF

(54) 発明の名称: リン酸カルシウムセメント練和物及びその製造方法



(57) Abstract: A method for preparing a kneaded product containing a calcium phosphate cement which comprises a step of subjecting a container having a mixture of a powder composition containing a calcium phosphate powder with a liquid curing agent both to a revolution around a revolution axis and to a rotation on its axis at the same time. When the calcium phosphate powder has a specific surface area of 0.3 to 2.0 m<sup>2</sup>/g, the mixing ratio of the powder to the liquid in weight (P/L) is preferably 3.0 to 5.0, and when the specific surface area is 2.0 to 4.0 m<sup>2</sup>/g, the P/L is preferably 1.5 to 3.5.

(57) 要約:

本発明のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法では、リン酸カルシウム粉体を含む粉体組成物と硬化用液体とを混合した被練和物を入れた容器に公転回転と自転回転とを同時に加えることにより、粉体と液体を練和する。リン酸カルシウム粉体の比表面積が 0.3 ~ 2.0 m<sup>2</sup>/g である場合には、粉体と液体の重量混合比 (P/L) = 3.0 ~ 5.0 が望ましい。比表面積が 2.0 ~ 4.0 m<sup>2</sup>/g である場合には、P/L = 1.5 ~ 3.5 が望ましい。

WO 02/079112 A1



PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

添付公開書類:

— 国際調査報告書

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## リン酸カルシウムセメント練和物及びその製造方法

## 技術分野

本発明は、例えば、口腔外科を含む医科用等に用いることができるリン酸カルシウムセメント練和物及びその製造方法に関する。

## 背景技術

従来より、特開昭64-37445号公報、および特開平4-328185号公報等において、生体用セメントとして利用可能なリン酸カルシウムセメントが知られている。これらは中性付近のpHで硬化するため生体刺激がなく、骨の欠損部の補填や、骨折部の固定・修復などに使用できる。しかし、生体用として安全に使用するためには使用部位によっては高強度が要求される場合があり、また、これらは通常37℃では10分程度で硬化するが、使用目的によっては更に短時間で硬化することが要求される場合があつて、用途が限定されていた。また、通常の粉体と液体の練和は乳鉢と乳棒を用いて行うため、作業が煩雑で雑菌や不純物が混入する恐れがあつた。

なお、一般にセメント充填物の強度を高めるためには、練和時の粉体と液体の混合比P/L（粉体／液体重量混合比、以下、P/L又は粉液比と記す）を高くすれば良いが、高い粉液比で練和しようとする、練和物の流動性が低下するため、均一な練和物を得ることが難しい。このため、粉体粒子を球状にして流動性を増し、練和時の粉液比を高める試みがなされている（例えば、特開平1-176252号公報、特開平5-319891号公報等）。

しかし、粉体を球状にするためには、例えば「ナラ・ハイブリダイザ」（株式会社奈良機械製作所製、商品名）等の高速気流中衝撃装置に粉体を導入して、衝撃室中で機械的に衝撃を加える方法、あるいは、例えばアルゴン・水素混合ガス雰囲気下で、高周波プラズマ等で発生したプラズマアーク内に粉体を導入し、粉体の表面の一部を熔融状態とし、次いでプラズマアーク中から飛散する前記粉末の

一部を冷却固定して球状化する方法等を用いねばならず、これらの方法は極めて煩雑でコストのかかる方法であって現実的ではなかった。

### 発明の開示

本発明の目的は、硬化時間が短く、補填後極めて高い強度になるため、生体用補綴物として有用な、高粘度のリン酸カルシウムセメント練和物を提供することである。また、別の目的は、高い粉液比の粉と液の練和が安価、簡便にでき、かつ雑菌や不純物の混入する恐れのない高粘度セメント練和物の製造方法を提供することである。ただし、本発明は生体用補綴物としての用途のみならず、例えば歯科用セメント、歯科用石膏等の石膏の代替物、建材用セメントなどとしても使用可能である。

前記目的を達成するため、本発明に係るリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法は、リン酸カルシウム粉体を含む粉体組成物と、硬化用液体とを混合した被練和物を入れた容器に、公転回転と自転回転とを同時に加えることにより、粉体と液体を練和する。

前記容器を20～50度傾斜させた状態で公転回転と自転回転とを同時に加えて練和してもよい。前記容器を20～50度傾斜させた状態で、1500rpm以上の公転回転と300rpm以上の自転回転とを同時に加えることにより、粉体と液体を練和してもよい。

前記粉体組成物は、リン酸カルシウム粉体のみであってもよい。リン酸カルシウム粉体は、 $\alpha$ 型第3リン酸カルシウムまたは第4リン酸カルシウムからなる粉体、あるいは $\alpha$ 型第3リン酸カルシウムと第4リン酸カルシウムの少なくとも一方を必須成分として含み、第2リン酸カルシウムと第1リン酸カルシウムを任意成分として含む粉体組成物であってもよい。

前記粉体組成物は、リン酸カルシウム粉体とマグネシウム含有化合物を含んでもよい。前記マグネシウム含有化合物としては、例えば、リン酸マグネシウムと硫酸マグネシウムの少なくとも一方が使用できる。

前記粉体組成物は、リン酸カルシウム粉体とピロリン酸塩を含んでもよい。ピロリン酸塩は、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウムの少なくとも一方

であってもよい。この場合、前記粉体組成物が、リン酸マグネシウムと硫酸マグネシウムの少なくとも一方をさらに含有していてもよい。

前記硬化用液体は、コハク酸塩、コンドロイチン硫酸塩、および亜硫酸水素塩から選択される少なくとも1種を含む水溶液であってもよい。

前記容器は、外容器と該外容器内に收容される内容器とからなる二重容器であってもよく、さらに外容器と内容器に、外容器内に收容した内容器の相対位置を変化させないロック機構が設けられていてもよい。

内容器を、練和物吐出用の第1の開口と、该内容器内の練和物を第1の開口から押し出す押し出し部材が挿入される第2の開口とを有する容器本体と、該容器本体の第1、第2の開口を脱着自在に密封するカバー部材とを含む構成としてもよい。

前記のような二重容器を用いた場合には、外容器と内容器とその内部の被練和物とを滅菌した状態で練和を行うことが好ましい。

本発明のセメント練和物は、比表面積が $0.3 \sim 2.0 \text{ m}^2/\text{g}$ であるリン酸カルシウム粉体を含む粉体組成物と、硬化用液体とを、粉体と液体の重量混合比( $P/L$ ) =  $3.0 \sim 5.0$ で混合し、前述した方法で練和处理して得てもよい。あるいは、比表面積が $2.0 \sim 4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ であるリン酸カルシウム粉体を含む粉体組成物と、硬化用液体とを、粉体と液体の重量混合比( $P/L$ ) =  $1.5 \sim 3.5$ で混合し、前述した練和方法で処理して得てもよい。

本発明のセメント練和物では、稠度が $18 \sim 22 \text{ mm}$ であることが好ましい。また本発明のセメント練和物の気泡量は、練和物体積の $10\%$ 以下であることが好ましい。

また、本発明の生体用リン酸カルシウム骨充填セメント硬化体は、前記リン酸カルシウムセメント練和物を固体化させて得られ、 $60 \text{ MPa}$ 以上の圧縮強度を有する。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明の製造方法において好適に使用される練和用二重容器の一例を示す正面断面図である。

図2は、本発明の製造方法において好適に使用される練和用二重容器の他の例を示す正面断面図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、図面を参照しつつ、本発明の好適な実施例について説明する。ただし、本発明は以下の各実施例に限定されるものではなく、例えばこれら実施例の構成要素同士を適宜組み合わせてもよい。

本発明に係るリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法は、リン酸カルシウム粉体を含む粉体組成物と、硬化用液体とを混合した被練和物を入れた容器に、公転回転と自転回転とを同時に加えることにより、粉体と液体を練和する。以下、好ましい実施例を具体的に説明する。

#### 第1実施例

本発明の第1実施例では、粉体組成物が実質的にリン酸カルシウム粉体のみからなる。本発明で使用するリン酸カルシウム粉体としては、 $\alpha$ 型第3リン酸カルシウムまたは第4リン酸カルシウムからなる粉体、あるいは $\alpha$ 型第3リン酸カルシウムと第4リン酸カルシウムの少なくとも一方を必須成分として含み、第2リン酸カルシウムと第1リン酸カルシウムを任意成分として含む粉体組成物が好適に使用される。 $\alpha$ 型第3リン酸カルシウムと第4リン酸カルシウムは、水硬性があり、これらの少なくとも一方を含む粉体組成物に硬化用液体を加えて練和したセメント練和物を硬化させる働きを持つ。任意成分の第2リン酸カルシウムと第1リン酸カルシウムは、セメント練和物の硬化促進、早期強度の向上、生体適合性の改善などの働きを持つ。

本発明で使用されるリン酸カルシウム粉体組成物は、例えば、必須成分である $\alpha$ 型第3リン酸カルシウムと第4リン酸カルシウムの少なくとも一方を100～50重量%、好ましくは95～60重量%、最も好ましくは90～70重量%を含み、任意成分の第2リン酸カルシウムを0～50重量%、好ましくは5～20重量%、第1リン酸カルシウムを0～50重量%、好ましくは3～15重量%を含む。さらに任意成分として第2リン酸カルシウムと第3リン酸カルシウムの水

和物を2～10重量%、好ましくは3～7重量%を含むものを用いても良い。これらの中から、生体適合性や使用目的等を考慮してリン酸カルシウム粉体組成物の組成（組み合わせ）、焼成温度、平均粒径等を適宜選択して使用することができるが、それらの内容に応じて比表面積はある程度の範囲に決定される。

本発明では、特に比表面積が $0.3 \sim 2.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 、あるいは $2.0 \sim 4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ であるリン酸カルシウム粉体組成物が好適に使用される。

比表面積は、リン酸カルシウム粉体組成物の粒度、反応性、流動性等と関連性の高い重要なパラメータであり、比表面積が $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満であると、反応性が乏しいため硬化時間が延長し、生体用セメントとして好ましくない。一方、比表面積が $4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ を越えると、一般的に粒度が小さく反応性も高くなり、その結果練和ペーストの流動性が低下するので、粉体と液体の重量混合比P/Lを1.5～5.0の範囲にまで高くすることができない。

本発明で使用される硬化用液体は、水、あるいはリン酸カルシウム粉体組成物と混合、練和する際の練和容易性、練和物の安定性、pH調整、硬化速度などを改善する目的で水溶性の無機塩類及び／又は有機塩類を含む水溶液、あるいはそれ以外の成分、例えば保存料、殺菌剤などの医薬上許容される添加物を含む水溶液などを使用することができる。

水溶性の無機塩類及び／又は有機塩類としては、例えば、コハク酸二ナトリウム6水和物のようなコハク酸塩、コンドロイチン硫酸ナトリウムのようなコンドロイチン硫酸塩及び亜硫酸水素ナトリウムのような亜硫酸水素塩を挙げることができる。これらの塩類を配合する場合、配合量は、コハク酸二ナトリウム6水和物が0～30重量%、好ましくは5～25重量%、コンドロイチン硫酸ナトリウムが0～10重量%、好ましくは3～7重量%、亜硫酸水素ナトリウムが0～1重量%、好ましくは0.2～0.5重量%とすることが好ましい。

硬化用液体は、バイアル等の密封可能で適当な容量の容器に充填し、高圧蒸気滅菌、放射線滅菌などの方法を用いて滅菌処理するか、あるいは、滅菌ろ過器を用いて液体をろ過除菌し、滅菌済み容器内に無菌充填し、密封する方法などによって無菌状態で製造することが望ましい。

このような粉体と液体の練和は、乳鉢と乳棒を使用して行うことが通常である

が、かかる手作業で比表面積が  $2.0 \sim 4.0 \text{ m}^2/\text{g}$  の粉体と液体を練和する場合、均一に練和できる粉体と液体の混合割合は  $P/L$  で高々  $2.0$  程度である。また、乳鉢と乳棒による練和は、当然のことであるが開放系であるため、雑菌や不純物が混入する可能性が高い。

本発明者らは鋭意研究の結果、粉体と液体を滅菌済みの容器に充填した後、容器ごと公転回転を加えながら、同時に容器を自転させることにより、全く手作業を伴わずに、その回転の遠心力のみで粉体と液体が容易に練和できることを見出した。しかも、練和に要する時間はわずか  $5 \sim 40$  秒程度でありながら、均一なセメント練和物を無菌的に得ることができた。

更に、粉液比が高いことに加え、回転により発生する練和物と容器壁面との摩擦熱も手伝って、硬化時間が非常に短縮されること、また、回転中に練和物内部の気泡が抜ける効果により練和物の流動性が極めて向上することを見出した。

公転回転と自転回転を与える方法としては、例えば「スピングル」（商品名：モリタ東京製作所製）や「あわとり練太郎」（商品名：シンキー社製）を使用して行うことができる。すなわち、夫々の製品に付属する練和容器をエチレンオキシドガス等で滅菌した後、容器内にリン酸カルシウム粉体組成物と硬化用液体を粉液比  $1.5 \sim 3.5$ 、あるいは  $3.0 \sim 5.0$  になるように充填し、 $5 \sim 40$  秒程度練和すれば、容易に目的とする均一なペースト状又は粘土状の高粘度セメント練和物を得ることが可能である。

これらの装置での自転、公転運動による練和、気泡除去については特開平  $11-309358$  号、特開  $2000-271465$  号に記載されている。この中には歯科用の印象材料、パウダーの混練に使用されること、その際スラリー中の気泡が公転速度  $1000 \text{ rpm}$ 、自転速度  $500 \text{ rpm} \sim 1000 \text{ rpm}$  の条件での脱気泡性が記載されているが、これによる硬化時間の短縮及び強度増大の事例は報告されていない。また、対象物が生体用リン酸カルシウム骨充填用セメントであること、二重容器を用いて無菌状態で練和を行うこと、高い粉液比で練和を行うことなどに関しては記載されていない。

セメント練和物を無菌的に提供するという観点から、練和用容器としては、外容器と該外容器内に収容される内容器とからなる二重容器が望ましい。すなわち、



## 7

粉体と液体（予め滅菌済み）をまず滅菌済みの内容器に充填する。その後、蓋を閉めて内部が汚染されないようにした後、内容器全体を滅菌済みの外容器にセットし、外容器の蓋を閉める。その後、外容器を上記の「スピングル」や「あわとり練太郎」にセットし、公転回転と自転回転を加えて粉体と液体を練和する。装置全体を滅菌することはできないので、この際、外容器の外装は無菌状態ではない。しかし、練和終了後、外容器ごと装置から取り外し、外容器の蓋を開け、内容器を無菌的に取り出せば、内容器は内部も外装面も無菌状態が保たれたままである。従って、手術に際して術者自身がその中に内包された練和物を取り出す際にも、無菌状態を保ったまま容易に取り出せる。なお、外容器と内容器のいずれかに、外容器内に収容した内容器の回転を防止するロック機構を設ける必要がある。

図1は、本発明方法を実施するのに好適な二重容器の一例を示すものである。この二重容器1は、外容器本体2 aとその上部開口を脱着可能に覆う外蓋2 bとからなる外容器2と、該外容器2内に収容可能な内容器本体3 aとその上部開口を脱着可能に覆うツマミ4付きの内蓋3 bとからなる内容器3とから構成されている。内容器3は、内蓋3 bを取り付けた状態で外容器本体2 a内に収容され、外蓋2 bを取り付けた状態で、内容器3のツマミ4の上端が外蓋2 b内面に近接するか又は接触する。外容器本体2 aの内方側底面には、十文字の凹部が設けられ、一方、内容器本体3 aの外方側底面には、その十文字の凹部に嵌入される十文字の突起5（ロック機構）が設けられ、外容器2内に内容器3を収容し、突起5を凹部に嵌入することによって、外容器2内で内容器3が回転することなく保持できる。この二重容器1は、滅菌処理した内容器本体3 aに、滅菌済みのリン酸カルシウム粉体と硬化用液体とを所定の粉液比となるように入れ、内蓋3 bを閉じ、その内容器3をやはり滅菌処理した外容器2内に収容し、突起5を凹部に嵌入した後、外蓋2 bを閉め、その外容器2を前述した練和装置に装着し、公転回転と自転回転とを同時に加えて練和する。練和終了後、内容器3を取り出し、内蓋3 bを開けて内部のセメント練和物を使用することにより、無菌的に該セメント練和物を使用することができる。

図2は、本発明方法を実施するのに好適な二重容器の他の例を示す。この二重

容器 1 1 は、外容器本体 1 2 a とその上部開口を脱着可能に覆う外蓋 1 2 b とからなる外容器 1 2 と、練和物吐出用の第 1 の開口と該内容器内の練和物を第 1 の開口から押し出すための押し出し部材が挿入される第 2 の開口とを有する略円筒状の内容器本体 1 3 a と、内容器本体 1 3 a の第 1, 第 2 の開口を脱着自在に密封する 2 つのカバー部材 1 3 b とからなる内容器 1 3 とから構成されている。

外容器本体 1 2 a の内方側底面中央部には、十文字の凹部が設けられ、一方、内容器 1 3 の下方のカバー部材 1 3 b には、その十文字の凹部に嵌入される十文字の突起 1 4 (ロック機構) が設けられ、外容器 1 2 内に内容器 1 3 を收容し、突起 1 4 を凹部に嵌入することによって、外容器 1 2 内で内容器 1 3 が回転することなく保持できる。内容器本体 1 3 a の中央には、内容器 1 3 を注入器として使用する場合はホルダーとなるフランジ 1 5 が形成されている。

この二重容器 1 1 は、滅菌処理し、上方側のカバー部材 1 3 b を開けて内容器本体 1 3 a に滅菌済みのリン酸カルシウム粉体と硬化用液体とを所定の粉液比となるように入れ、上方側のカバー部材 1 3 b を閉じ、その内容器 3 をやはり滅菌処理した外容器 1 2 内に收容し、下方のカバー部材 1 3 b に設けられた突起 1 4 を外容器本体 1 2 a に形成した凹部に嵌入した後、外蓋 1 2 b を閉め、その外容器 1 2 を前述した練和装置に装着し、公転回転と自転回転とを同時に加えて練和处理する。練和終了後、外容器 1 2 から内容器 1 3 を取り出し、一方のカバー部材 1 3 b を外し、注射針が一体に取り付けられた注入用具、あるいは市販の注射針を装着可能なコネクタを取付け、それに注射針を取り付るとともに、他方のカバー部材 1 3 b を取り外し、注射器用のピストン部材 (押出部材) を挿入し、セメント練和物注入器として使用することができる。

前述した粉体と液体を滅菌済みの容器に充填した後、容器に公転回転と自転回転を同時に加え、粉体と液体とからなる被練和物を練和することにより、その公転によって容器内の被練和物に遠心力が働き、その遠心力で被練和物が容器の内壁に押圧され、その押圧力で被練和物中の気泡が外部に放出 (脱泡) されるとともに、容器の自転により容器内の被練和物が攪拌され、強力且つ効率的な練和が可能となり、粉液比が高い高粘度のセメント練和物を製造することができる。

容器に公転回転と自転回転を同時に加え、粉体と液体とからなる被練和物を練

和する際に、容器を20～50度に傾斜させた状態で練和を行うことが望ましい。容器を傾斜させることにより、遠心力による押圧力の一部が被練和物に作用し、容器の自転により生じる作用力と一緒に被練和物の攪拌、脱泡が促進される。傾斜角度が20度より小さいと、被練和物の攪拌、脱泡の促進効果が十分に得られなくなる。一方、傾斜角度が50度より大きいと、被練和物の攪拌、脱泡の促進効果が十分得られなくなるとともに、内容物がこぼれ易くなるので好ましくない。

粉体と液体とからなる被練和物を練和する際に、容器に加える回転は、公転回転数が1500rpm以上であり、自転回転数が300rpm以上とすることが好ましい。公転回転数及び自転回転数がそれぞれ前記値より低いと、被練和物の攪拌及び脱泡作用が十分でなくなり、均一な練和物が得られなかったり、均一な練和物を得るために必要な練和時間が長くなる不具合がある。

本発明のセメント練和物は、比表面積が $2.0 \sim 4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ の粉体を用いる場合には、粉体と液体の混合割合が重量混合比(P/L)で $1.5 \sim 3.5$ の範囲、比表面積が $0.3 \sim 2.0 \text{ m}^2/\text{g}$ の粉体を用いる場合には、粉体と液体の混合割合が重量混合比(P/L)で $3.0 \sim 5.0$ の範囲で練和されたものである。

それぞれのP/L範囲の下限値未満であれば、本発明の練和方法を用いることなく練和できるので、無菌状態を維持できることを除くとそれほどメリットがなく、それぞれのP/L範囲の上限値を超えると、本発明の練和方法によっても均一な練和物を得ることが難しい。なお、 $P/L = 2.0 \sim 3.0$ （表面積 $2.0 \sim 4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ の粉体使用時）、あるいは $P/L = 3.5 \sim 4.5$ （表面積 $0.3 \sim 2.0 \text{ m}^2/\text{g}$ の粉体使用時）であれば、用手的な練和では達成できない粉液比であることに加え、得られるセメント練和物は内径2.0mmの針を通して吐出できる程度の流動性を有するので、本法のメリットを最大限に享受することができる。

さらに、本発明のセメント練和物は、稠度が $18 \sim 22 \text{ mm}$ であることが好ましい。練和物の稠度は、下記の方法によって測定する。即ち、比表面積が $2.0 \sim 4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ の粉体の場合は $P/L = 2.0$ で、比表面積が $0.3 \sim 2.0 \text{ m}^2/\text{g}$ の粉体の場合は $P/L = 3.5$ で練和したセメントペースト1gをガラス板

上に置き、上から静かに120gの自重を有するガラス板を重ねる。その際、広がったセメントペーストの最短径と最長径の長さを測定し、その平均値をmm単位で求める。稠度が22mmより大きいと、高強度のセメント硬化物を得ることができなくなり、稠度が18mmより小さいと、練和が困難となって均一な練和物を得ることが困難になるとともに、流動性がなくなり、取り扱いが困難になる。

また、本発明のセメント練和物は、気泡量が練和物体積の10%以下であることが好ましい。この気泡率は、一定体積の練和物又は硬化物中に含まれる気泡の体積%で表される。気泡量が練和物体積の10%より大きいと、練和物の強度低下を招き、好ましくない。本発明方法によって練和した場合、この気泡率が極めて小さいセメント練和物を得ることができる。

本発明によって提供されるセメント硬化体は、前述して得られるセメント練和物を、骨の欠損部に補填した後、骨折部の固定・修復などに補填した後、あるいは必要とされる形状、大きさのキャビティーが形成された型内に注入した後、固体化させたものである。このセメント硬化体は、60MPa以上の極めて高い圧縮強度を有する。

## 第2実施例

本発明の第2実施例では、前記粉体組成物は、リン酸カルシウム粉体とマグネシウム含有化合物を含み、より好ましくは実質的にこれらのみから構成される。他の構成は第1実施例と共通でよい。本実施例で使用されるマグネシウム含有化合物は、マグネシウムのリン酸塩、硫酸塩、炭酸塩、有機酸塩などのマグネシウム塩、カルシウムとの復塩、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウムなどの化合物からなる群から選択される少なくとも1種とすることができ、特に好ましくはリン酸マグネシウムと硫酸マグネシウムの少なくとも一方を使用することができる。

マグネシウム含有化合物は、リン酸カルシウム粉体の流動性を改善するために配合される。流動性の改善によって硬化体製造時に気泡が入りにくくなるため、マグネシウム含有化合物の添加によって、より高い強度を有する生体用セメント硬化物が得られる。

第2実施例で使用される粉体組成物としては、例えば、 $\alpha$ 型第3リン酸カルシウムと第4リン酸カルシウムの少なくとも一方を99.97～50重量%、好ましくは95～60重量%、最も好ましくは90～70重量%、第2リン酸カルシウムを1～49.97重量%、好ましくは5～20重量%、第1リン酸カルシウムを0～49.97重量%、好ましくは3～15重量%、リン酸マグネシウムと硫酸マグネシウムの少なくとも一方を0.03～0.5重量%を混合したものなどが挙げられる。さらに任意成分として第2リン酸カルシウムと第3リン酸カルシウムの水和物を2～10重量%、好ましくは3～7重量%を含むものを用いても良い。これらの中から、生体適合性や使用目的等を考慮してリン酸カルシウム粉体とマグネシウム含有化合物からなる組成物粉末の組成比、焼成温度、平均粒径等を適宜選択して使用することができるが、それらの内容に応じて比表面積、特にリン酸カルシウム粉体の比表面積はある程度の範囲に決定される。本発明では、特に比表面積が0.3～2.0 m<sup>2</sup>/g、あるいは2.0～4.0 m<sup>2</sup>/gのリン酸カルシウム粉体が好適に使用される。その理由は前述したとおりである。

マグネシウム含有化合物をリン酸カルシウム粉体と混合し、組成物粉末とする場合、所定量のリン酸カルシウム粉体とマグネシウム含有化合物の粉末とを混合し、乾式混合、湿式混合、粉碎混合などの適宜な混合法で均一に混合して組成物粉末とする。あるいは、マグネシウム含有化合物が可溶性塩である場合には、その溶液をスプレーしてリン酸カルシウム粉体に吹き付け、乾燥させ、リン酸カルシウム粉体表面にマグネシウム含有化合物をコートした組成物粉末を製造することもできる。本実施例で使用される硬化用液体および練和方法は、前述したものと同一でよい。

### 第3実施例

本発明の第3実施例では、前記粉体組成物は、リン酸カルシウム粉体とピロリン酸塩を含む。

ピロリン酸塩は、ピロリン酸のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などからなる群から選択される少なくとも1種を用いることができ、好ましくはピロリン酸ナトリウムとピロリン酸カリウムの少なくとも一方が用いら

れる。ピロリン酸塩は、リン酸カルシウム粉体の流動性を改善するために配合される。流動性の改善によって硬化体製造時に気泡が入りにくくなるため、ピロリン酸塩の添加により、より高い強度を有する生体用セメント硬化物が得られる効果がある。

第3実施例で使用される粉体組成物には、前述したリン酸カルシウム粉体とピロリン酸塩の他に、マグネシウム含有化合物を含めることができる。このマグネシウム含有化合物としては、第2実施例と同様に、マグネシウムのリン酸塩、硫酸塩、炭酸塩、有機酸塩などのマグネシウム塩、カルシウムとの復塩、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウムなどの化合物からなる群から選択される少なくとも1種とすることができ、特に好ましくはリン酸マグネシウムと硫酸マグネシウムの少なくとも一方を使用することができる。このマグネシウム含有化合物は、前述したピロリン酸塩と同じく、リン酸カルシウム粉体の流動性を改善し、より高い強度を有する生体用セメント硬化物が得られるという効果を奏する。

本実施例で使用される粉体組成物としては、例えば、 $\alpha$ 型第3リン酸カルシウムと第4リン酸カルシウムの少なくとも一方を99.97～50重量%、好ましくは95～60重量%、最も好ましくは90～70重量%、第2リン酸カルシウムを1～49.97重量%、好ましくは5～20重量%、第1リン酸カルシウムを0～49.97重量%、好ましくは3～15重量%、を含むリン酸カルシウム粉体100重量部に、ピロリン酸塩0.03～0.5重量%を混合したものなどが挙げられる。さらに任意成分として第2リン酸カルシウムと第3リン酸カルシウムの水和物を2～10重量%、好ましくは3～7重量%を含むものを用いても良い。これらの中から、生体適合性や使用目的等を考慮してリン酸カルシウム粉体とピロリン酸塩を含む粉体組成物の組成比、焼成温度、平均粒径等を適宜選択して使用することができるが、それらの内容に応じて比表面積はある程度の範囲に決定される。本発明では、特に比表面積が $0.3 \sim 2.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 、あるいは $2.0 \sim 4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ のリン酸カルシウム粉体が好適に使用される。

比表面積は、リン酸カルシウム粉体の粒度、反応性、流動性等と関連性の高い重要なパラメータであり、比表面積が $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満であると、反応性が乏しいため硬化時間が延長し、生体用セメントとして好ましくない。一方、比表面積

が  $4.0 \text{ m}^2/\text{g}$  を越えると、一般的に粒度が小さく反応性も高くなり、その結果練和ペーストの流動性が低下するので、粉体と液体の重量混合比  $P/L$  を  $1.5 \sim 5.0$  の範囲にまで高くすることができない。

ピロリン酸塩をリン酸カルシウム粉体と混合し、粉体組成物とする場合、所定量のリン酸カルシウム粉体とピロリン酸塩の粉末とを混合し、乾式混合、湿式混合、粉碎混合などの適宜な混合法で均一に混合して粉体組成物とする。あるいは、ピロリン酸塩の水溶液をリン酸カルシウム粉体にスプレーし、乾燥させ、リン酸カルシウム粉体表面にピロリン酸塩をコートした粉体組成物を製造することもできる。

#### 実験例

以下、実験例によって本発明の効果を明確化するが、以下の実験例は単なる例示に過ぎず、本発明は実験例に限定されない。

[比表面積が  $2.0 \sim 4.0 \text{ m}^2/\text{g}$  の粉体組成物に関する実験]

##### ・合成例1： $\alpha$ 型第3リン酸カルシウム

水酸化カルシウム（株式会社宇部マテリアルズ製）3モルを水10リットルに懸濁させ、これにリン酸（ラサ工業社製）2モルを水で希釈して40wt%水溶液としたものを徐々に攪拌滴下し、滴下終了後、室温にて1日放置し、その後乾燥機（ヤマト科学社製商品名「DV61型」）にて  $110^\circ\text{C}$ 、24時間乾燥させた。この凝集塊を  $1250^\circ\text{C}$ 、3時間焼成した（モトヤマ社製、商品名「スーパーバーン2035型」）。最後に擂潰機（株式会社石川工場社製、商品名「かくはん擂潰機たて型20号」）で粉碎し  $88 \mu\text{m}$  のふるいを通過させて平均粒径  $4.5 \mu\text{m}$  の  $\alpha$ 型第3リン酸カルシウムを得た。

##### ・合成例2：第4リン酸カルシウム

水酸化カルシウムを4モル、リン酸を2モル用い、合成例1と同様に乾燥させ、凝集塊を得た。この凝集塊を  $900^\circ\text{C}$  で3時間仮焼成し、取り出して均一に粉碎した後、更に  $1400^\circ\text{C}$  で3時間焼成した。最後に擂潰機（株式会社石川工場社

製、かくはん播漬機たて型20号)で粉碎し $88\mu\text{m}$ のふるいを通して、平均粒径 $6.0\mu\text{m}$ の第4リン酸カルシウムを得た。

#### ・実験例1

合成例1で合成した $\alpha$ 型第3リン酸カルシウム95%と市販の第2リン酸カルシウム(和光純薬工業社製、特級)5%とを混合して、リン酸カルシウム粉体組成物を得た。比表面積を湯浅アイオニクス社製モノソープMS-13型にて測定したところ、 $2.38\text{m}^2/\text{g}$ であった。

一方、硬化用液体として、コハク酸二ナトリウム6水和物(純正化学社製、特級)を20wt%、コンドロイチン硫酸ナトリウム(生化学工業社製、注射用グレードND品)を5wt%溶解した水溶液を作製した。

次に、リン酸カルシウム粉体組成物10gに対して、液体を粉液比(P/L)1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0の割合になるように混合し、「あわとり練太郎」(商品名:シンキー社製、仕様 公転回転2000rpm、自転回転400rpm)の専用容器に入れ、同機で15秒練和した。得られたセメント練和物についての性状試験、吐出試験、硬化時間の結果を表1に示す。

#### ・比較例1

比較のために、実験例1と同じ粉体と液体を市販の薬用乳鉢に入れ、乳棒にて用手練和した。均一なペーストを得るには1分を要した。表1に性状試験、吐出試験、硬化時間の結果を実験例1と比較して示す。

表1

粉液比		1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
実験例1	性状試験	○	○	○	○	△	×
	吐出試験	○	○	○	○	×	×
	硬化時間	6.5分	5.5分	5.0分	4.0分	4.0分	—
比較例1	性状試験	○	○	△	×	×	×
	吐出試験	○	△	×	×	×	×
	硬化時間	8.0分	7.5分	7.0分	—	—	—



性状試験は完全に均一なペーストまたは粘土状になる場合は○、完全に均一とは言えないものの、ほぼ均一と認められる場合は△、均一なものが得られない場合は×とした。吐出試験は内径2 mm、長さ40 mmの針から吐出できる場合は○、出来ない場合は×とした。この評価方法は以下の実験でも共通である。

#### ・実験例2

##### (粉体の準備)

合成例2の第4リン酸カルシウム70.0 wt%、市販の第2リン酸カルシウム(和光純薬工業社製)を30.0 wt%混合してリン酸カルシウム粉体組成物を得た。比表面積を実験例1と同様にして測定したところ、 $3.48 \text{ m}^2/\text{g}$ であった。

##### (滅菌)

次に、粉体に $\gamma$ 線を25 kGy照射して滅菌し、実験例1の液体も孔径0.2  $\mu\text{m}$ の滅菌用フィルタ(日本ポール社製)を通してろ過滅菌した。一方、図1に示す形状の二重容器を用意し、外容器(栃木精工社製ポリカーボネート容器)を121℃、20分の条件で高圧蒸気滅菌するとともに、内容器(栃木精工社製ポリプロピレン容器)を日東理科工業社製のエチレンオキサイドガス滅菌器(商品名「CL-30-B型」)で滅菌した。

##### (練和)

その後、粉体10 gと、これに対して液体を $P/L=2.0, 2.5, 3.0$ になるような割合で内容器に充填し、更に内容器を外容器にセットした。次に、外容器を「スピングル」(モリタ東京製作所社製商品名、仕様:公転回転2500 rpm、自転回転500 rpm)にセットし、同機で10秒練和した。

##### (試験)

得られたセメント練和物の硬化時間と強度試験の結果を表2に示す。また、該練和物を日本薬局方一般試験法の「無菌試験法」に則り無菌試験を実施したところ、無菌であることが確認された。

## ・比較例 2

比較のために、実験例 2 と同じ粉体と液体を、粉液比 2.0 の割合で市販の薬用乳鉢に入れ、乳棒にて 1 分間用手練和した。表 2 に硬化時間及び圧縮強度の結果を比較して示す。

表 2

	比較例 2	実験例 2		
粉液比	2.0	2.0	2.5	3.0
硬化時間 (分)	7.5	6.5	6.5	6.0
圧縮強度(MPa)	45.2 (*)	55.0 (*)	58.8	62.5

(\*) 比較例 2 と実験例 2 の粉液比 2.0 の圧縮強度の結果は、統計学的に有意差あり (t 検定、危険率 5%)。

圧縮強度及び硬化時間は、J I S T 6 6 0 2 「歯科用リン酸亜鉛セメント」に準拠して測定した。ただし、圧縮強度については、検体 (7 mm  $\phi$   $\times$  14 mm L) を、表 3 の組成からなる疑似体液中に 7 日間浸漬した後、取り出して濡れたまま測定した。加重速度は 0.5 mm/分とし、インストロン社製 4455 型試験器を使用した。

表 3

(mM)	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
疑似体液	142.0	5.0	1.5	2.5	148.8	4.2	1.0

表 1 及び表 2 に示した結果より、本発明の製造方法に従って製造した実験例 1, 2 のセメント練和物は、用手法 (乳鉢使用) によって製造した比較例 1, 2 の練和物に比べて、短時間で製造することができ、高い粉液比で粉体と液体とを練和することが可能であることが判る。さらに、実験例 1 では、粉液比 1.5 ~ 3.0 の範囲で針から吐出可能なセメント練和物が製造できた。

また、表 2 の結果から、本発明の製造方法に従って製造した実験例 2 のセメント練和物は、用手法による比較例 2 の練和物に比べ、硬化時に高い圧縮強度が得られることが判る。さらに、実験例 2 の如く、二重容器を用いて無菌的に練和物

を製造することにより、無菌状態のセメント練和物を製造することができた。

前記実験例 1, 2 において、粉液比、練和条件（公転回転数、自転回転数）を変えて種々のセメント練和物を製造し、性状試験、吐出試験、硬化時間及び圧縮強度を測定し、用手法（乳鉢）により製造した比較例 1, 2 の練和物と比較した。結果を表 4～表 7 にまとめて記す。

表 4

	粉液比	1.5				3				4			
		2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000
実験例 1	公転回転数 rpm												
	自転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	性状試験	○	○	○	△	○	○	○	△	△	×	×	×
	吐出試験	○	○	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×
	硬化時間 (分)	6.0	6.5	7.0	7.5	3.5	4.0	4.5	5.5	4.0	—	—	—
比較例 1	公転回転数 rpm	—				—				—			
	自転回転数 rpm	—				—				—			
	性状試験	○				×				×			
	吐出試験	○				×				×			
	硬化時間 (分)	8.0				—				—			

表 5

	比較例 1	実験例 1									
粉液比	2	2					3				
公転回転数 rpm	—	2500	2000	1500	1000	500	2500	2000	1500	1000	500
自転回転数 rpm	—	500	400	300	200	100	500	400	300	200	100
硬化時間(分)	7.5	6.0	6.5	7.0	7.5	×	4.5	5.0	5.5	5.5	×
圧縮強度(MPa)	45.2	55.0	52.4	49.8	—	—	62.5	61.3	55.7	—	—

表 6

	粉液比	1.5				3				4			
	公転回転数 rpm	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000
実験例 2	自転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	性状試験	○	○	○	△	○	○	○	△	△	△	△	×
	吐出試験	○	○	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×
	硬化時間 (分)	6.0	6.0	6.5	—	4.0	4.5	5.0	—	4.0	—	—	—
比較例 2	公転回転数 rpm	—				—				—			
	自転回転数 rpm	—				—				—			
	性状試験	○				△				×			
	吐出試験	○				×				×			
	硬化時間 (分)	8.5				—				—			

表 7

	比較例 2	実験例 2									
粉液比	2	2					3				
公転回 転数 rpm	—	2500	2000	1500	1000	500	2500	2000	1500	1000	500
自転回 転数 rpm	—	500	400	300	200	100	500	400	300	200	100
硬化時 間(分)	7.0	5.5	6.0	6.5	7.0	×	5.0	5.0	5.5	6.5	×
圧縮強 度(MPa)	64.2	76.3	74.1	70.9	—	—	87.6	82.8	76.3	—	—

[比表面積が 0.3 ~ 2.0 m<sup>2</sup>/g の粉体組成物に関する実験]

・合成例 3 : α 型第 3 リン酸カルシウム

水酸化カルシウム (株式会社宇部マテリアルズ製) 3 モルを水 10 リットルに懸濁させ、これにリン酸 (ラサ工業社製) 2 モルを水で希釈して 40 wt % 水溶液としたものを徐々に攪拌滴下し、滴下終了後、室温にて 1 日放置し、その後乾燥機 (ヤマト科学社製、DV61 型) にて 110℃、24 時間乾燥させた。この凝集塊を 1400℃、3 時間焼成した (モトヤマ社製、スーパーバーン 2035

型)。最後に播潰機（株式会社石川工場社製、かくはん播潰機たて型20号）で粉碎し $88\mu\text{m}$ のふるいを通過させて平均粒径 $6.50\mu\text{m}$ の $\alpha$ 型第3リン酸カルシウムを得た。

・合成例4：第4リン酸カルシウム

水酸化カルシウムを4モル、リン酸を2モル用い、合成例1と同様に乾燥させ、凝集塊を得た。この凝集塊を $900^{\circ}\text{C}$ で3時間仮焼成し、取り出して均一に粉碎した後、更に $1400^{\circ}\text{C}$ で3時間焼成した。最後に播潰機（株式会社石川工場社製、かくはん播潰機たて型20号）で粉碎し $88\mu\text{m}$ のふるいを通過させて、平均粒径 $6.0\mu\text{m}$ の第4リン酸カルシウムを得た。

・実験例3

合成例3で合成した $\alpha$ 型第3リン酸カルシウム95%と市販の第2リン酸カルシウム（和光純薬工業社製、特級）5%とを混合して、リン酸カルシウム粉体組成物を得た。比表面積を湯浅アイオニクス社製モノソープMS-13型にて測定したところ、 $0.82\text{m}^2/\text{g}$ であった。

一方、硬化用液体として、コハク酸二ナトリウム6水和物（純正化学社製、特級）を20wt%、コンドロイチン硫酸ナトリウム（生化学工業社製、注射用グレードND品）を5wt%溶解した水溶液を作製した。

次に、リン酸カルシウム粉体組成物10gに対して、液体を粉液比（P/L）3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5の割合になるように混合し、「あわとり練太郎」（商品名：シンキー社製、仕様 公転回転2000rpm、自転回転400rpm）の専用容器に入れ、同機で15秒練和した。得られたセメント練和物についての性状試験、吐出試験、硬化時間の結果を表8に示す。

・比較例3

比較のために、実験例3と同じ粉体と液体を市販の薬用乳鉢に入れ、乳棒にて用手練和した。均一なペーストを得るには1分を要した。表8に性状試験、吐出試験、硬化時間の結果を実験例3と比較して示す。

表 8

粉液比		3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5
実験例 3	性状試験	○	○	○	○	△	×
	吐出試験	○	○	○	○	×	×
	硬化時間	6.0 分	5.0 分	4.5 分	4.0 分	3.5 分	—
比較例 3	性状試験	○	△	×	×	×	×
	吐出試験	△	×	×	×	×	×
	硬化時間	8.0 分	7.5 分	—	—	—	—

## ・実験例 4

## (粉体の準備)

合成例 1 の  $\alpha$  型第 3 リン酸カルシウム 75.0 wt %、合成例 2 の第 4 リン酸カルシウム 20.0 wt %、市販の第 2 リン酸カルシウム（和光純薬工業社製）を 5.0 wt % 混合してリン酸カルシウム粉体組成物を得た。比表面積を実験例 1 と同様にして測定したところ、 $1.27 \text{ m}^2/\text{g}$  であった。

## (滅菌)

次に、粉体に  $\gamma$  線を  $25 \text{ kGy}$  照射して滅菌し、実験例 3 の液体も孔径  $0.22 \mu\text{m}$  の滅菌用フィルタ（日本ポール社製）を通してろ過滅菌した。一方、図 1 に示す形状の二重容器を用意し、外容器（特別仕様、栃木精工社製、ポリカーボネート製）を  $121^\circ\text{C}$ 、20 分の条件で高圧蒸気滅菌するとともに、内容器（特別仕様、栃木精工社製、ポリプロピレン製）を日東理科工業社製のエチレンオキサイドガス滅菌器（CL-30-B 型）で滅菌した。

## (練和)

その後、粉体 10 g と、これに対して液体を P/L（重量比）= 3.0, 3.5, 4.0 になるような割合で内容器に充填し、更に内容器を外容器にセットした。次に、外容器を「スピンドル」（モリタ東京製作所社製、仕様 公転回転  $2500 \text{ rpm}$ 、自転回転  $500 \text{ rpm}$ ）にセットし、同機で 10 秒練和した。

## (試験)

得られたセメント練和物の硬化時間と強度試験の結果を表 9 に示す。また、該セメント練和物を日本薬局方一般試験法の「無菌試験法」に則り無菌試験を実施

したところ、無菌であることが確認された。

・比較例 4

比較のために、実験例 4 と同じ粉体と液体を、粉液比 2.0 の割合で市販の薬用乳鉢に入れ、乳棒にて 1 分間用手練和した。表 9 に硬化時間及び圧縮強度の結果を比較して示す。

表 9

	比較例 4	実験例 4		
粉液比	3.0	3.0	3.5	4.0
硬化時間 (分)	6.5	5.5	5.0	5.0
圧縮強度(MPa)	67.2 (*)	74.4 (*)	88.2	94.7

表 8 及び表 9 に示した結果より、本発明の製造方法に従って製造した実験例 3, 4 のセメント練和物は、用手法（乳鉢使用）によって製造した比較例 3, 4 の練和物に比べて、短時間で製造することができ、高い粉液比で粉体組成物と液体とを練和することが可能であることが判る。さらに、実験例 3 では、粉液比 3.0 ～ 4.5 の範囲で針から吐出可能なセメント練和物が製造できた。また、表 9 の結果から、本発明の製造方法に従って製造した実験例 4 のセメント練和物は、用手法による比較例 4 の練和物に比べ、硬化時に高い圧縮強度が得られることが判る。さらに、実験例 4 の如く、二重容器を用いて無菌的に練和物を製造することにより、無菌状態のセメント練和物を製造することができた。

前記実験例 3, 4 において、粉液比、練和条件（公転回転数、自転回転数）を変えて種々のセメント練和物を製造し、性状試験、吐出試験、硬化時間及び圧縮強度を測定し、用手法（乳鉢）により製造した比較例 3, 4 の練和物と比較した。結果を表 10 ～ 表 13 にまとめて記す。

表 1 0

	粉液比	3				4				4			
	公転回転数 rpm	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000
実験例 3	自転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	性状試験	○	○	○	△	○	○	○	△	○	△	△	×
	吐出試験	○	○	○	×	○	○	○	×	△	×	×	×
	硬化時間 (分)	5.5	6.0	6.5	7.5	4.0	4.5	5.5	6.0	3.5	3.5	4.0	—
	公転回転数 rpm	—				—				—			
比較例 3	自転回転数 rpm	—				—				—			
	性状試験	○				×				×			
	吐出試験	△				×				×			
	硬化時間 (分)	8.0				—				—			
	公転回転数 rpm	—				—				—			

表 1 1

	比較例 3	実験例 3										
粉液比	3	3					4					
公転回 転数 rpm	—	2500	2000	1500	1000	500	2500	2000	1500	1000	500	
自転回 転数 rpm	—	500	400	300	200	100	500	400	300	200	100	
硬化時 間(分)	6.5	5.5	6.0	6.5	7.5	×	5.0	5.0	5.5	6.0	×	
圧縮強 度(MPa)	67.2	74.4	73.8	70.9	—	—	94.7	92.8	86.3	—	—	



表 1 2

	粉液比	3				4				5			
		2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000
実験例 4	公転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	自転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	性状試験	○	○	○	△	○	○	○	△	○	○	○	△
	吐出試験	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	○	×
	硬化時間 (分)	5.0	6.0	6.5	7.5	5.0	6.0	6.5	7.5	5.0	6.0	6.5	7.5
比較例 4	公転回転数 rpm	—				—				—			
	自転回転数 rpm	—				—				—			
	性状試験	○				×				×			
	吐出試験	△				×				×			
	硬化時間 (分)	7.5				—				—			

表 1 3

	比較例 4	実験例 4									
粉液比	3	3					4				
公転回転数 rpm	—	2500	2000	1500	1000	500	2500	2000	1500	1000	500
自転回転数 rpm	—	500	400	300	200	100	500	400	300	200	100
硬化時間 (分)	6.5	6.0	6.5	7.0	7.5	×	5.5	6.0	6.5	7.0	×
圧縮強度 (MPa)	59.1	70.5	68.5	66.1	—	—	82.2	77.8	74.4	71.7	—

[マグネシウム含有化合物を含み、比表面積が 2.0～4.0 m<sup>2</sup>/g の場合]

・実験例 5

合成例 1 で合成した α 型第 3 リン酸カルシウム 95% と、市販の第 2 リン酸カルシウム（和光純薬工業社製、特級）5% とを混合して、リン酸カルシウム粉体を得た。比表面積を湯浅アイオニクス社製モノソープ MS-13 型にて測定したところ、2.38 m<sup>2</sup>/g であった。このリン酸カルシウム粉体 100 重量部に対し、リン酸マグネシウム（関東化学社製）粉末 0.2 重量部を加え、搗潰機（株式会

社石川工場社製)を用いて混合し、組成物粉末とした。

一方、硬化用液体として、コハク酸二ナトリウム6水和物(純正化学社製、特級)を20wt%、コンドロイチン硫酸ナトリウム(生化学工業社製、注射用グレードND品)を5wt%溶解した水溶液を作製した。

次に、粉体組成物10gに対して、液体を粉液比(P/L)1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0の割合になるように混合し、商品名「あわとり練太郎」(シンキー社製、仕様:公転回転2000rpm、自転回転400rpm)の専用容器に入れ、同機で15秒練和した。得られた生体用セメント練和物についての性状試験、吐出試験、硬化時間の結果を表14に示す。

#### ・比較例5

比較のために、実験例5と同じ粉体と液体を市販の薬用乳鉢に入れ、乳棒にて用手練和した。均一なペーストを得るには1分を要した。表14に性状試験、吐出試験、硬化時間の結果を実験例5と比較して示す。

表14

粉液比		1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
実験例5	性状試験	○	○	○	○	△	×
	吐出試験	○	○	○	○	×	×
	硬化時間	7.0分	6.0分	5.0分	4.5分	4.0分	—
比較例5	性状試験	○	○	△	×	×	×
	吐出試験	○	△	×	×	×	×
	硬化時間	8.5分	8.0分	7.5分	—	—	—

#### ・実験例6

##### (粉体の準備)

合成例2の第4リン酸カルシウム70.0wt%、市販の第2リン酸カルシウム(和光純薬工業社製)を30.0wt%混合してリン酸カルシウム粉体を得た。このリン酸カルシウム粉体100重量部に、同じ粒径のリン酸マグネシウム(関東化学社製)0.4重量部を加えて混合し、得られた粉体組成物の比表面積を実験例5と同様にして測定したところ、3.48m<sup>2</sup>/gであった。

## (滅菌)

次に、粉体組成物に $\gamma$ 線を25 kGy照射して滅菌し、実験例5の液体も孔径0.22  $\mu$ mの滅菌用フィルタ(日本ポール社製)を通してろ過滅菌した。一方、図1に示す形状の二重容器を用意し、外容器(特別仕様、栃木精工社製、ポリカーボネート製)を121℃、20分の条件で高圧蒸気滅菌するとともに、内容容器(特別仕様、栃木精工社製、ポリプロピレン製)を日東理科工業社製のエチレンオキサイドガス滅菌器(CL-30-B型)で滅菌した。

## (練和)

その後、粉体組成物10gと、これに対して液体をP/L=2.0, 2.5, 3.0になるような割合で内容容器に充填し、更に内容容器を外容器にセットした。次に、外容器を「スピングル」(モリタ東京製作所社製、仕様 公転回転2500 rpm、自転回転500 rpm)にセットし、同機で10秒練和した。

## (試験)

得られた生体用セメント練和物の硬化時間と強度試験の結果を表15に示す。また、該練和物を日本薬局方一般試験法の「無菌試験法」に則り無菌試験を実施したところ、無菌であることが確認された。

## ・比較例6

比較のために、実験例6と同じ粉体と液体を、粉液比2.0の割合で市販の薬用乳鉢に入れ、乳棒にて1分間用手練和した。表15に硬化時間及び圧縮強度の結果を比較して示す。

表15

	比較例6	実験例6		
粉液比	2.0	2.0	2.5	3.0
硬化時間(分)	8.0	7.0	6.0	5.5
圧縮強度(MPa)	51.2(*)	60.9(*)	64.3	68.8

(\*) 比較例6と実験例6の粉液比2.0の圧縮強度の結果は統計学的に有意差あり(t検定、危険率5%)。

圧縮強度及び硬化時間は、J I S T 6 6 0 2「歯科用リン酸亜鉛セメント」に準拠して測定した。ただし、圧縮強度については、検体（7 mm  $\phi$   $\times$  14 mm L）を表3の疑似体液中に7日間浸漬した後、取り出して濡れたまま測定した。加重速度は0.5 mm/分とし、インストロン社製4455型試験器を使用した。

表14及び表15に示した結果より、本発明の製造方法に従って製造した実験例5、6の生体用セメント練和物は、用手法（乳鉢使用）によって製造した比較例5、6の練和物に比べて、短時間で製造することができ、高い粉液比で粉体と液体とを練和することが可能であることが判る。さらに、実験例5では、粉液比1.5～3.0の範囲で針から吐出可能な生体用セメント練和物が製造できた。また、表15の結果から、本発明の製造方法に従って製造した実験例6の生体用セメント練和物は、用手法による比較例6の練和物に比べ、硬化時に高い圧縮強度が得られることが判る。さらに、実験例6の如く、二重容器を用いて無菌的に練和物を製造することにより、無菌状態の生体用セメント練和物を製造することができた。

前記実験例5、6において、粉液比、練和条件（公転回転数、自転回転数）を変えて種々の生体用セメント練和物を製造し、性状試験、吐出試験、硬化時間及び圧縮強度を測定し、用手法（乳鉢）により製造した比較例5、6の練和物と比較した。結果を表16～表19にまとめて記す。

表16

	粉液比	1.5				3				4			
		2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000
実験例5	公転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	自転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	性状試験	○	○	○	△	○	○	○	△	△	△	×	×
	吐出試験	○	○	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×
	硬化時間 (分)	6.0	6.5	7.0	8.0	4.5	5.0	5.5	7.0	4.0	4.0	—	—
比較例5	公転回転数 rpm	—				—				—			
	自転回転数 rpm	—				—				—			
	性状試験	○				△				×			
	吐出試験	○				×				×			
	硬化時間 (分)	8.5				7.5				—			

表 1 7

	比較例 5	実験例 5									
粉液比	2	2					3				
公転回 転数 rpm	—	2500	2000	1500	1000	500	2500	2000	1500	1000	500
自転回 転数 rpm	—	500	400	300	200	100	500	400	300	200	100
硬化時 間(分)	8.0	6.0	6.0	7.0	8.0	×	5.0	5.0	6.0	7.0	×
圧縮強 度(MPa)	51.2	60.9	58.1	56.2	—	—	68.8	66.6	62.4	—	—

表 1 8

	粉液比	1.5				3				4			
実 験 例 6	公転回転数 rpm	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000
	自転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	性状試験	○	○	○	△	○	○	○	△	△	△	×	×
	吐出試験	○	○	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×
	硬化時間 (分)	5.5	6.5	6.5	7.5	4.5	4.5	5.5	6.5	4.0	4.0	—	—
比 較 例 6	公転回転数 rpm	—				—				—			
	自転回転数 rpm	—				—				—			
	性状試験	○				△				×			
	吐出試験	○				×				×			
	硬化時間 (分)	8.0				7.0				—			

表 1 9

	比較例 6	実験例 6									
粉液比	2	2					3				
公転回 転数 rpm	—	2500	2000	1500	1000	500	2500	2000	1500	1000	500
自転回 転数 rpm	—	500	400	300	200	100	500	400	300	200	100
硬化時 間(分)	7.5	6.0	6.5	7.0	7.5	×	5.5	5.5	6.0	6.0	×
圧縮強 度(MPa)	53.0	62.6	60.4	58.6	—	—	71.4	70.5	66.3	—	—

[比表面積が 0.3～2.0 m<sup>2</sup>/g の組成物粉末に関する実験例]

・実験例 7

合成例 3 で合成した  $\alpha$  型第 3 リン酸カルシウム 95% と市販の第 2 リン酸カルシウム（和光純薬工業社製、特級）5% とを混合して、リン酸カルシウム粉体を得た。このリン酸カルシウム粉体 100 重量部に、リン酸マグネシウムと硫酸マグネシウム（関東化学社製）のいずれか一方を 0.2 重量部加え、擂潰機（株式会社石川工場社製）で混合して粉体組成物とした。得られた組成物粉末の比表面積を湯浅アイオニクス社製モノソープ MS-13 型にて測定したところ、0.82 m<sup>2</sup>/g であった。

一方、硬化用液体として、コハク酸二ナトリウム 6 水和物（純正化学社製、特級）を 20 wt%、コンドロイチン硫酸ナトリウム（生化学工業社製、注射用グレード ND 品）を 5 wt% 溶解した水溶液を作製した。

次に、粉体組成物 10 g に対して、液体を粉液比（P/L）3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5 の割合になるように混合し、「あわとり練太郎」（商品名：シンキー社製、仕様 公転回転 2000 rpm、自転回転 400 rpm）の専用容器に入れ、同機で 15 秒練和した。得られた生体用セメント練和物についての性状試験、吐出試験、硬化時間の結果を表 20 に示す。

## ・比較例 7

比較のために、実験例 7 と同じ粉体と液体を市販の薬用乳鉢に入れ、乳棒にて用手練和した。均一なペーストを得るには 1 分を要した。表 20 に性状試験、吐出試験、硬化時間の結果を実験例 7 と比較して示す。

表 20

粉液比		3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5
実験例 7	性状試験	○	○	○	○	△	×
	吐出試験	○	○	○	○	×	×
	硬化時間	6.5 分	5.5 分	5.0 分	4.5 分	4.0 分	—
比較例 7	性状試験	○	△	×	×	×	×
	吐出試験	△	×	×	×	×	×
	硬化時間	8.5 分	7.5 分	—	—	—	—

## ・実験例 8

## (粉体の準備)

合成例 1 の  $\alpha$  型第 3 リン酸カルシウム 75.0 wt %、合成例 2 の第 4 リン酸カルシウム 20.0 wt %、市販の第 2 リン酸カルシウム（和光純薬工業社製）を 5.0 wt % 混合してリン酸カルシウム粉体を得た。このリン酸カルシウム粉体 100 重量部に、リン酸マグネシウムと硫酸マグネシウム（関東化学社製）のいずれか一方を 0.2 重量部加え、擂潰機（株式会社石川工場社製）で混合して粉体組成物とした。得られた粉体組成物の比表面積を実験例 1 と同様にして測定したところ、 $1.27 \text{ m}^2/\text{g}$  であった。

## (滅菌)

次に、粉体組成物に  $\gamma$  線を  $25 \text{ kGy}$  照射して滅菌し、実験例 7 の液体も孔径  $0.22 \mu\text{m}$  の滅菌用フィルタ（日本ポール社製）を通してろ過滅菌した。一方、図 1 に示す形状の二重容器を用意し、外容器（特別仕様、栃木精工社製、ポリカーボネート製）を  $121^\circ\text{C}$ 、20 分の条件で高圧蒸気滅菌するとともに、内容器（特別仕様、栃木精工社製、ポリプロピレン製）を日東理科工業社製のエチレンオキシドガス滅菌器（CL-30-B 型）で滅菌した。

## (練和)

その後、粉体組成物 10 g と、これに対して液体を P/L (重量比) = 3.0, 3.5, 4.0 になるような割合で内容容器に充填し、更に内容容器を外容器にセットした。次に、外容器を「スピングル」(モリタ東京製作所社製、仕様 公転回転 2500 rpm、自転回転 500 rpm) にセットし、同機で 10 秒練和した。

(試験)

得られた生体用セメント練和物の硬化時間と強度試験の結果を表 21 に示す。また、該生体用セメント練和物を日本薬局方一般試験法の「無菌試験法」に則り無菌試験を実施したところ、無菌であることが確認された。

#### ・比較例 8

比較のために、実験例 8 と同じ粉体と液体を、粉液比 2.0 の割合で市販の薬用乳鉢に入れ、乳棒にて 1 分間用手練和した。表 21 に硬化時間及び圧縮強度の結果を比較して示す。

表 21

	比較例 8	実験例 8		
粉液比	3.0	3.0	3.5	4.0
硬化時間 (分)	7.0	6.0	5.5	5.0
圧縮強度(MPa)	74.8 (*)	84.5 (*)	95.2	100.4

(\*) 比較例 8 と実験例 8 の粉液比 3.0 の圧縮強度の結果は統計学的に有意差あり (t 検定、危険率 5%)。

表 20 及び表 21 に示した結果より、本発明の製造方法に従って製造した実験例 7, 8 の生体用セメント練和物は、用手法 (乳鉢使用) によって製造した比較例 7, 8 の練和物に比べて、短時間で製造することができ、高い粉液比で粉体組成物と液体とを練和することが可能であることが判る。さらに、実験例 7 では、粉液比 3.0 ~ 4.5 の範囲で針から吐出可能な生体用セメント練和物が製造できた。また、表 21 の結果から、本発明の製造方法に従って製造した実験例 8 の生体用セメント練和物は、用手法による比較例 8 の練和物に比べ、硬化時に高い圧縮強度が得られることが判る。さらに、実験例 8 の如く、二重容器を用いて無



菌的に練和物を製造することにより、無菌状態の生体用セメント練和物を製造することができた。

前記実験例 7, 8 において、粉液比、練和条件（公転回転数、自転回転数）を変えて種々の生体用セメント練和物を製造し、性状試験、吐出試験、硬化時間及び圧縮強度を測定し、用手法（乳鉢）により製造した比較例 7, 8 の練和物と比較した。結果を表 2 2～表 2 5 にまとめて記す。

表 2 2

	粉液比	3				4				5			
	公転回転数 rpm	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000
実験例 7	自転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	性状試験	○	○	○	△	○	○	○	△	△	△	△	×
	吐出試験	○	○	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×
	硬化時間 (分)	6.0	6.5	6.5	7.5	4.5	5.0	5.5	6.0	4.0	4.0	4.5	—
比較例 7	公転回転数 rpm	—				—				—			
	自転回転数 rpm	—				—				—			
	性状試験	○				×				×			
	吐出試験	△				×				×			
	硬化時間 (分)	8.5				—				—			

表 2 3

	比較例 7	実験例 7									
粉液比	3	3					4				
公転回転数 rpm	—	2500	2000	1500	1000	500	2500	2000	1500	1000	500
自転回転数 rpm	—	500	400	300	200	100	500	400	300	200	100
硬化時間 (分)	7.0	6.0	6.5	7.0	7.5	×	5.0	5.5	6.0	6.0	×
圧縮強度 (MPa)	74.8	84.5	81.1	79.5	—	—	100.4	96.2	92.2	—	—

表 2 4

	粉液比	3				4				5			
		2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000
実験例 8	公転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	自転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	性状試験	○	○	○	△	○	○	○	△	○	○	○	×
	吐出試験	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	○	×
	硬化時間 (分)	6.0	6.0	6.5	7.0	4.5	5.0	5.5	5.5	4.0	4.0	4.5	—
比較例 8	公転回転数 rpm	—				—				—			
	自転回転数 rpm	—				—				—			
	性状試験	○				×				×			
	吐出試験	△				×				×			
	硬化時間 (分)	8.0				—				—			

表 2 5

	比較例 8	実験例 8										
粉液比	3	3					4					
公転回転数 rpm	—	2500	2000	1500	1000	500	2500	2000	1500	1000	500	
自転回転数 rpm	—	500	400	300	200	100	500	400	300	200	100	
硬化時間 (分)	7.0	6.0	6.0	7.0	7.5	×	5.0	5.5	6.0	6.5	×	
圧縮強度 (MPa)	75.0	85.6	83.2	80.9	—	—	97.7	90.8	84.6	—	—	

[ピロリン酸塩を含み比表面積が 2.0~4.0m<sup>2</sup>/g の粉体組成物に関する実験]

・実験例 9

合成例 1 で合成した α 型第 3 リン酸カルシウム 95% と市販の第 2 リン酸カルシウム (和光純薬工業社製、特級) 5% とを混合して、リン酸カルシウム粉体を得た。比表面積を湯浅アイオニクス社製モノソープ MS-13 型にて測定したところ、2.38m<sup>2</sup>/g であった。このリン酸カルシウム粉体 100 重量部に対し、ピロリン酸ナトリウム (純正化学社製) 粉末 0.2 重量部を加え、播潰機を用い

て混合し、粉体組成物とした。

一方、硬化用液体として、コハク酸二ナトリウム6水和物（純正化学社製、特級）を20wt%、コンドロイチン硫酸ナトリウム（生化学工業社製、注射用グレードND品）を5wt%溶解した水溶液を作製した。

次に、粉体組成物10gに対して、液体を粉液比（P/L）1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0の割合になるように混合し、「あわとり練太郎」（商品名：シンキー社製、仕様 公転回転2000rpm、自転回転400rpm）の専用容器に入れ、同機で15秒練和した。得られた生体用セメント練和物についての性状試験、吐出試験、硬化時間の結果を表26に示す。

#### ・比較例9

比較のために、実験例9と同じ粉体と液体を市販の薬用乳鉢に入れ、乳棒にて用手練和した。均一なペーストを得るには1分を要した。表26に性状試験、吐出試験、硬化時間の結果を実験例9と比較して示す。

表26

粉液比		1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
実験例9	性状試験	○	○	○	○	△	×
	吐出試験	○	○	○	○	×	×
	硬化時間	7.0分	6.5分	5.0分	4.5分	4.5分	—
比較例9	性状試験	○	○	△	×	×	×
	吐出試験	○	△	×	×	×	×
	硬化時間	9.0分	8.0分	7.5分	—	—	—

#### ・実験例10

（粉体の準備）

合成例2の第4リン酸カルシウム70.0wt%、市販の第2リン酸カルシウム（和光純薬工業社製）を30.0wt%混合してリン酸カルシウム粉体を得た。このリン酸カルシウム粉体100重量部に、ピロリン酸ナトリウム（純正化学社

製) 0.4重量部を加えて混合し、得られた粉体組成物の比表面積を実験例9と同様にして測定したところ、 $3.48 \text{ m}^2/\text{g}$ であった。

(滅菌)

次に、粉体組成物に $\gamma$ 線を25 kGy照射して滅菌し、実験例9の液体も孔径 $0.22 \mu\text{m}$ の滅菌用フィルタ(日本ボール社製)を通してろ過滅菌した。一方、図1に示す形状の二重容器を用意し、外容器(特別仕様、栃木精工社製、ポリカーボネート製)を $121^\circ\text{C}$ 、20分の条件で高圧蒸気滅菌するとともに、内容容器(特別仕様、栃木精工社製、ポリプロピレン製)を日東理科工業社製のエチレンオキシドガス滅菌器(CL-30-B型)で滅菌した。

(練和)

その後、粉体組成物10gと、これに対して液体を $P/L=2.0, 2.5, 3.0$ になるような割合で内容容器に充填し、更に内容容器を外容器にセットした。次に、外容器を「スピングル」(モリタ東京製作所社製、仕様 公転回転2500rpm、自転回転500rpm)にセットし、同機で10秒練和した。

(試験)

得られた生体用セメント練和物の硬化時間と強度試験の結果を表27に示す。また、該練和物を日本薬局方一般試験法の「無菌試験法」に則り無菌試験を実施したところ、無菌であることが確認された。

・比較例10

比較のために、実験例10と同じ粉体と液体を、粉液比2.0の割合で市販の薬用乳鉢に入れ、乳棒にて1分間用手練和した。表27に硬化時間及び圧縮強度の結果を比較して示す。

表27

	比較例10	実験例10		
粉液比	2.0	2.0	2.5	3.0
硬化時間(分)	7.5	7.0	6.0	5.5
圧縮強度(MPa)	53.0(*)	62.2(*)	65.9	73.0

(\*) 比較例10と実験例10の粉液比2.0の圧縮強度の結果は統計学的に有意差あり(t検定、危険率5%)。

圧縮強度及び硬化時間は、J I S T 6 6 0 2「歯科用リン酸亜鉛セメント」に準拠して測定した。ただし、圧縮強度については、検体（7 mm  $\phi$   $\times$  1 4 mm L）を、表 3 の疑似体液中に 7 日間浸漬した後、取り出して濡れたまま測定した。加重速度は 0. 5 mm/分とし、インストロン社製 4 4 5 5 型試験器を使用した。

表 2 6 及び表 2 7 に示した結果より、本発明の製造方法に従って製造した実験例 9, 1 0 の生体用セメント練和物は、用手法（乳鉢使用）によって製造した比較例 9, 1 0 の練和物に比べて、短時間で製造でき、高い粉液比で粉体組成物と液体とを練和することが可能であり、得られた生体用セメント練和物は、比較例 9, 1 0 と比較して硬化時間が短縮されることが判る。さらに、実験例 9 では、粉液比 1. 5 ~ 3. 0 の範囲で針から吐出可能な生体用セメント練和物が製造できた。また、表 2 7 の結果から、本発明の製造方法に従って製造した実験例 1 0 の生体用セメント練和物は、用手法による比較例 1 0 の練和物に比べ、硬化時に高い圧縮強度が得られることが判る。さらに、実験例 1 0 の如く、二重容器を用いて無菌的に練和物を製造することにより、無菌状態の生体用セメント練和物を製造することができた。

前記実験例 9, 1 0 において、粉液比、練和条件（公転回転数、自転回転数）を変えて種々の生体用セメント練和物を製造し、性状試験、吐出試験、硬化時間及び圧縮強度を測定し、用手法（乳鉢）により製造した比較例 9, 1 0 の練和物と比較した。結果を表 2 8 ~ 表 3 1 にまとめて記す。

表 2 8

	粉液比	1.5				3				4			
	公転回転数 rpm	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000
実験例 9	自転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	性状試験	○	○	○	△	○	○	○	△	△	△	×	×
	吐出試験	○	○	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×
	硬化時間 (分)	6.0	7.0	7.5	8.5	5.0	5.0	6.0	7.0	4.5	4.5	—	—
	公転回転数 rpm	—				—				—			
比較例 9	自転回転数 rpm	—				—				—			
	性状試験	○				△				×			
	吐出試験	○				×				×			
	硬化時間 (分)	9.0				7.5				—			
	公転回転数 rpm	—				—				—			

表 2 9

	比較例 9	実験例 9									
粉液比	2	2					3				
公転回 転数 rpm	—	2500	2000	1500	1000	500	2500	2000	1500	1000	500
自転回 転数 rpm	—	500	400	300	200	100	500	400	300	200	100
硬化時 間(分)	7.5	7.0	7.0	7.5	8.5	×	5.5	5.5	6.0	7.0	×
圧縮強 度(MPa)	53.0	62.2	60.8	58.6	—	—	73.0	71.2	68.3	—	—

表 3 0

	粉液比	1.5				3				4			
実験例 10	公転回転数 rpm	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000
	自転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	性状試験	○	○	○	△	○	○	○	△	△	△	×	×
	吐出試験	○	○	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×
	硬化時間 (分)	6.5	7.0	7.0	8.0	5.0	5.0	6.0	6.5	4.5	4.5	—	—
比較例 10	公転回転数 rpm	—				—				—			
	自転回転数 rpm	—				—				—			
	性状試験	○				△				×			
	吐出試験	○				×				×			
	硬化時間 (分)	8.5				7.5				—			

表 3 1

	比較例 10	実験例 10									
粉液比	2	2					3				
公転回転数 rpm	—	2500	2000	1500	1000	500	2500	2000	1500	1000	500
自転回転数 rpm	—	500	400	300	200	100	500	400	300	200	100
硬化時間 (分)	7.5	7.0	7.0	7.5	8.0	×	6.5	6.5	7.0	7.0	×
圧縮強度 (MPa)	54.3	72.5	70.6	68.1	—	—	82.7	79.9	75.6	—	—

[ピロリン酸塩を含み比表面積が 0.3~2.0m<sup>2</sup>/g の粉体組成物に関する実験]

・実験例 1 1

合成例 3 で合成した α 型第 3 リン酸カルシウム 95% と市販の第 2 リン酸カルシウム (和光純薬工業社製、特級) 5% とを混合して、リン酸カルシウム粉体を得た。このリン酸カルシウム粉体 100 重量部に、ピロリン酸ナトリウム (純正化学社製) を 0.2 重量部加え、播潰機で混合して粉体組成物とした。得られた粉体組成物の比表面積を湯浅アイオニクス社製モノソープ MS-13 型にて測定

したところ、 $0.82\text{ m}^2/\text{g}$ であった。

一方、硬化用液体として、コハク酸二ナトリウム6水和物（純正化学社製、特級）を20wt%、コンドロイチン硫酸ナトリウム（生化学工業社製、注射用グレードND品）を5wt%溶解した水溶液を作製した。

次に、粉体組成物10gに対して、液体を粉液比（P/L）3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5の割合になるように混合し、「あわとり練太郎」（商品名：シンキー社製、仕様 公転回転2000rpm、自転回転400rpm）の専用容器に入れ、同機で15秒練和した。得られた生体用セメント練和物についての性状試験、吐出試験、硬化時間の結果を表32に示す。

#### ・比較例11

比較のために、実験例11と同じ粉体と液体を市販の薬用乳鉢に入れ、乳棒にて用手練和した。均一なペーストを得るには1分を要した。表32に性状試験、吐出試験、硬化時間の結果を実験例11と比較して示す。

表32

粉液比		3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5
実験例11	性状試験	○	○	○	○	△	×
	吐出試験	○	○	○	○	×	×
	硬化時間	6.5分	6.0分	5.0分	4.5分	4.5分	—
比較例11	性状試験	○	△	×	×	×	×
	吐出試験	△	×	×	×	×	×
	硬化時間	8.5分	7.0分	—	—	—	—

#### ・実験例12

（粉体の準備）

合成例1の $\alpha$ 型第3リン酸カルシウム75.0wt%、合成例2の第4リン酸カルシウム20.0wt%、市販の第2リン酸カルシウム（和光純薬工業社製）を5.0wt%混合してリン酸カルシウム粉体を得た。このリン酸カルシウム粉体100重量部に、ピロリン酸ナトリウム（純正化学社製）を0.2重量部加え、播潰機で混合して粉体組成物とした。得られた粉体組成物の比表面積を実験例9



と同様にして測定したところ、 $1.27 \text{ m}^2/\text{g}$ であった。

(滅菌)

次に、粉体組成物に $\gamma$ 線を $25 \text{ kGy}$ 照射して滅菌し、実験例11の液体も孔径 $0.22 \mu\text{m}$ の滅菌用フィルタ（日本ポール社製）を通してろ過滅菌した。一方、図1に示す形状の二重容器を用意し、外容器（特別仕様、栃木精工社製、ポリカーボネート製）を $121^\circ\text{C}$ 、20分の条件で高圧蒸気滅菌するとともに、内容容器（特別仕様、栃木精工社製、ポリプロピレン製）を日東理科工業社製のエチレンオキサイドガス滅菌器（CL-30-B型）で滅菌した。

(練和)

その後、粉体組成物 $10 \text{ g}$ と、これに対して液体を $P/L$ （重量比） $=3.0$ 、 $3.5$ 、 $4.0$ になるような割合で内容容器に充填し、更に内容容器を外容器にセットした。次に、外容器を「スピングル」（モリタ東京製作所社製、仕様 公転回転 $2500 \text{ rpm}$ 、自転回転 $500 \text{ rpm}$ ）にセットし、同機で10秒練和した。

(試験)

得られた生体用セメント練和物の硬化時間と強度試験の結果を表33に示す。また、該生体用セメント練和物を日本薬局方一般試験法の「無菌試験法」に則り無菌試験を実施したところ、無菌であることが確認された。

・比較例12

比較のために、実験例12と同じ粉体と液体を、粉液比 $2.0$ の割合で市販の薬用乳鉢に入れ、乳棒にて1分間用手練和した。表33に硬化時間及び圧縮強度の結果を比較して示す。

表 3 3

	比較例 12	実験例 12		
粉液比	3.0	3.0	3.5	4.0
硬化時間 (分)	7.0	6.0	5.5	5.0
圧縮強度(MPa)	71.4 (*)	80.9 (*)	90.1	99.2

(\*) 比較例12と実験例12の粉液比 $3.0$ の圧縮強度の結果は統計学的に有意差あり（ $t$ 検定、危険率 $5\%$ ）。

表 3 2 及び表 3 3 に示した結果より、本発明の製造方法に従って製造した実験例 1 1, 1 2 の生体用セメント練和物は、用手法（乳鉢使用）によって製造した比較例 1 1, 1 2 の練和物に比べて、短時間で製造でき、高い粉液比で粉体組成物と液体とを練和することが可能であり、得られた生体用セメント練和物は、比較例 1 1, 1 2 と比較して硬化時間が短縮されることが判る。さらに、実験例 1 1 では、粉液比 3. 0 ～ 4. 5 の範囲で針から吐出可能な生体用セメント練和物が製造できた。また、表 3 3 の結果から、本発明の製造方法に従って製造した実験例 1 2 の生体用セメント練和物は、用手法による比較例 1 2 の練和物に比べ、硬化時に高い圧縮強度が得られることが判る。さらに、実験例 1 2 の如く、二重容器を用いて無菌的に練和物を製造することにより、無菌状態の生体用セメント練和物を製造することができた。

前記実験例 1 1, 1 2 において、粉液比、練和条件（公転回転数、自転回転数）を変えて種々の生体用セメント練和物を製造し、性状試験、吐出試験、硬化時間及び圧縮強度を測定し、用手法（乳鉢）により製造した比較例 1 1, 1 2 の練和物と比較した。結果を表 3 4 ～表 3 7 にまとめて記す。

表 3 4

	粉液比	3				4				5			
		2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000
実験例 11	公転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	自転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	性状試験	○	○	○	△	○	○	○	△	△	△	△	×
	吐出試験	○	○	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×
	硬化時間(分)	6.0	6.5	7.0	8.0	5.0	5.0	5.5	6.5	3.5	3.5	4.0	—
比較例 11	公転回転数 rpm	—				—				—			
	自転回転数 rpm	—				—				—			
	性状試験	○				×				×			
	吐出試験	△				×				×			
	硬化時間(分)	8.5				—				—			

表 3 5

	比較例 11	実験例 11									
粉液比	3	3					4				
公転回転数 rpm	—	2500	2000	1500	1000	500	2500	2000	1500	1000	500
自転回転数 rpm	—	500	400	300	200	100	500	400	300	200	100
硬化時間(分)	7.0	6.0	6.0	7.0	8.0	×	5.0	5.5	6.0	7.0	×
圧縮強度(MPa)	71.4	80.9	77.4	75.8	—	—	99.2	98.1	94.2	—	—

表 3 6

	粉液比	3				4				5			
		2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000	2500	2000	1500	1000
実験例 12	公転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	自転回転数 rpm	500	400	300	200	500	400	300	200	500	400	300	200
	性状試験	○	○	○	△	○	○	○	△	△	△	△	×
	吐出試験	○	○	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×
	硬化時間 (分)	6.0	6.0	6.5	7.5	5.0	5.0	5.5	6.0	4.5	4.5	5.0	—
比較例 12	公転回転数 rpm	—				—				—			
	自転回転数 rpm	—				—				—			
	性状試験	○				×				×			
	吐出試験	△				×				×			
	硬化時間 (分)	8.0				—				—			

表 3 7

	比較例 12	実験例 12										
粉液比	3	3					4					
公転回転数 rpm	—	2500	2000	1500	1000	500	2500	2000	1500	1000	500	
自転回転数 rpm	—	500	400	300	200	100	500	400	300	200	100	
硬化時間 (分)	6.5	6.0	6.0	6.5	7.5	×	5.0	5.5	6.0	6.5	×	
圧縮強度 (MPa)	72.8	82.2	79.0	75.5	—	—	94.2	90.1	84.7	—	—	

## 産業上の利用の可能性

本発明の方法によれば、リン酸カルシウム粉体を含む粉体組成物と硬化用液体とを容器に入れ、容器に公転回転と自転回転を同時に加えて練和することによって、従来の用手的な練和方法では均一な練和が困難であった高い粉液比で粉体と液体を均一に練和することができ、高い粉液比の均一な高粘度セメント練和物を安価、簡便かつ短時間で製造することができる。

また、本発明によれば、雑菌や不純物を混入させることなしにセメント練和物

を製造できるので、無菌状態の練和物を簡単、確実に提供することができる。

また、本発明によれば、同じ粉液比で練和物を製造した場合でも、従来の手動的な練和方法で製造した練和物よりも硬化時の強度が高く、硬化時間の短い練和物を製造することができる。さらに本発明によれば、従来法では製造困難であった生体用補綴物として有用な高粘度のセメント練和物を製造することができ、生体用セメントの利用範囲を広げることができる。

## 請求の範囲

1. リン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、リン酸カルシウム粉体を含む粉体組成物と硬化用液体とを混合した被練和物を入れた容器に、公転回転と自転回転とを同時に加えることにより、粉体と液体を練和する工程を有する。
2. 請求項1記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前記容器を20～50度傾斜させた状態で公転回転と自転回転とを同時に加えることにより、粉体と液体を練和する。
3. 請求項1記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前記容器を20～50度傾斜させた状態で1500rpm以上の公転回転と300rpm以上の自転回転とを同時に加えることにより、粉体と液体を練和する。
4. 請求項1記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前記リン酸カルシウム粉体は、 $\alpha$ 型第3リン酸カルシウムまたは第4リン酸カルシウムからなる粉体、あるいは $\alpha$ 型第3リン酸カルシウムと第4リン酸カルシウムの少なくとも一方を必須成分として含み、第2リン酸カルシウムと第1リン酸カルシウムを任意成分として含む粉体組成物である。
5. 請求項1記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前記硬化用液体は、コハク酸塩、コンドロイチン硫酸塩、及び亜硫酸水素塩から選択される少なくとも1種を含む水溶液である。
6. 請求項1記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前記容器は、外容器と、該外容器内に収容される内容器とからなる二重容器である。
7. 請求項6記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前記外容器と内容器には、外容器内に収容した内容器の相対位置を変化させないロッ

ク機構が設けられている。

8. 請求項7記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前記内容器は、練和物吐出用の第1の開口と、該内容器内の練和物を第1の開口から押し出す押出部材が挿入される第2の開口とを有する容器本体と、該容器本体の第1、第2の開口を脱着自在に密封するカバー部材とを含む。

9. 請求項6記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、外容器と内容器とその内部の被練和物とを滅菌した状態で練和を行う。

10. 比表面積が $0.3 \sim 2.0 \text{ m}^2/\text{g}$ であるリン酸カルシウム粉体と硬化用液体とを、粉体と液体の重量混合比 $(P/L) = 3.0 \sim 5.0$ で混合し、請求項1記載の方法で処理して得られたリン酸カルシウムセメント練和物。

11. 比表面積が $2.0 \sim 4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ であるリン酸カルシウム粉体と硬化用液体を、粉体と液体の重量混合比 $(P/L) = 1.5 \sim 3.5$ で混合し、請求項1記載の方法で処理して得られたリン酸カルシウムセメント練和物。

12. 請求項10または11に記載のリン酸カルシウムセメント練和物であって、稠度が $18 \sim 22 \text{ mm}$ である。

13. 請求項10または11に記載のリン酸カルシウムセメント練和物であって、気泡量が練和物体積の $10\%$ 以下である。

14. 請求項10または11にないし13のいずれか1項に記載のリン酸カルシウムセメント練和物を固体化させて得られ、 $60 \text{ MPa}$ 以上の圧縮強度を有する生体用リン酸カルシウム骨充填セメント硬化体。

15. 請求項1記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前

粉体組成物は実質的にリン酸カルシウム粉体のみからなる。

16. 請求項1記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前記粉体組成物は、リン酸カルシウム粉体とマグネシウム含有化合物を含む。

17. 請求項16記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前記マグネシウム含有化合物は、リン酸マグネシウムと硫酸マグネシウムの少なくとも一方である。

18. 請求項1記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前記粉体組成物は、リン酸カルシウム粉体とピロリン酸塩を含む。

19. 請求項18記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前記ピロリン酸塩が、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウムの少なくとも一方である。

20. 請求項18記載のリン酸カルシウムセメント練和物の製造方法であって、前記粉体組成物が、リン酸マグネシウムと硫酸マグネシウムの少なくとも一方をさらに含有している。



1/1

FIG. 1

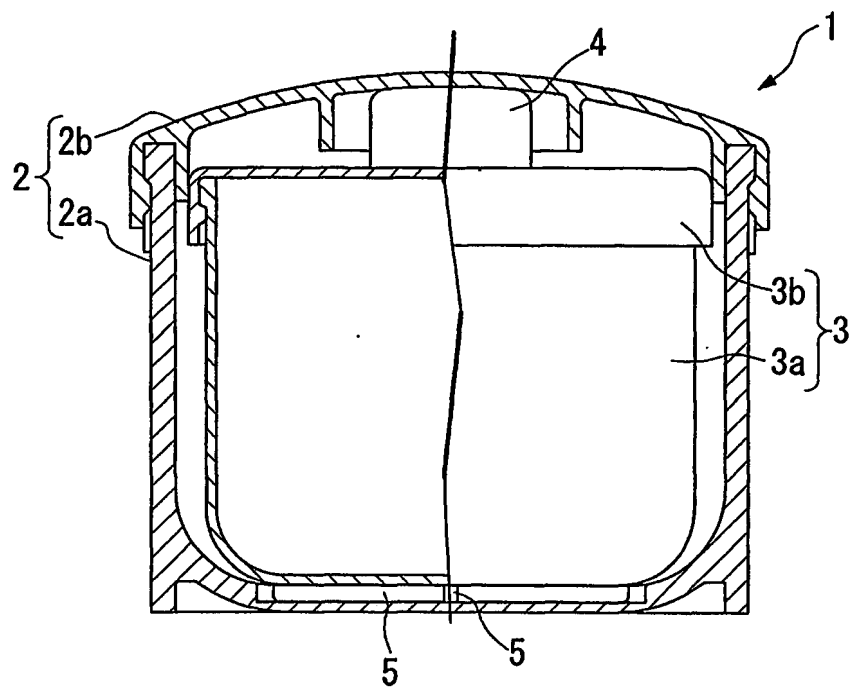
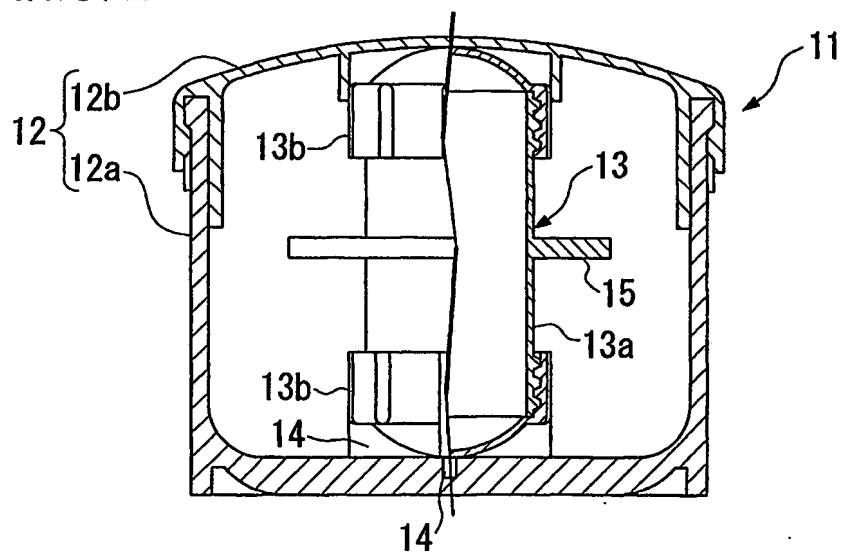


FIG. 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04999

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C04B12/02, C04B28/34, A61L27/12, A61K6/06, B28C5/18  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C04B12/02, C04B28/34, A61L27/00-27/60, A61K6/027-6/06, B28C5/00-5/48, B01F9/00-9/22  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2001 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2001 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-43568 A (Kabushiki Kaisha Shinkii), 17 February, 1998 (17.02.98), Par. Nos. [0002] to [0003], [0014]; Fig. 1 & KR 98018239 A	1-20
Y	JP 6-172007 A (Mitsubishi Materials Corporation), 21 June, 1994 (21.06.94), Claims; Par. No. [0006] (Family: none)	1-20
Y	JP 4-314449 A (Mitsubishi Materials Corporation), 05 November, 1992 (05.11.92), Claims; Par. No. [0012] (Family: none)	5
Y	JP 5-317334 A (Mitsubishi Materials Corporation), 03 December, 1993 (03.12.93), Claims; Figs. 1 to 4 (Family: none)	8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 September, 2001 (14.09.01)		Date of mailing of the international search report 25 September, 2001 (25.09.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04999

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 7-8548 A (Mitsui Toatsu Chemicals Inc.), 13 January, 1995 (13.01.95), Claims; Par. Nos. [0006] to [0011] (Family: none)	16, 17, 20
Y	JP 6-321515 A (Sumitomo Osaka Cement Co., Ltd.), 22 November, 1994 (22.11.94), Claims; Par. Nos. [0015], [0018] (Family: none)	16, 17, 20
Y	JP 6-219917 A (Lion Corporation), 09 August, 1994 (09.08.94), Claims; Par. Nos. [0011] to [0012], [0020] to [0022] (Family: none)	18-20

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C04B12/02, C04B28/34, A61L27/12, A61K6/06, B28C5/18

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C04B12/02, C04B28/34, A61L27/00-27/60, A61K6/027-6/06, B28C5/00-5/48, B01F9/00-9/22

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2001年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2001年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2001年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 10-43568 A (株式会社シンキー) 17. 2月. 1998 (17. 02. 98), 【0002】 - 【0003】, 【0014】, 図 1 & KR 98018239 A	1-20
Y	JP 6-172007 A (三菱マテリアル株式会社) 21. 6月. 1994 (21. 06. 94), 特許請求の範囲, 【0006】 (ファミリーなし)	1-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 09. 01

国際調査報告の発送日

25.09.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
 郵便番号 100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

武重 竜男



4 T

3029

電話番号 03-3581-1101 内線 3463

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 4-314449 A (三菱マテリアル株式会社) 5. 11月. 1992 (05. 11. 92) , 特許請求の範囲, 【0012】 (ファミリーなし)	5
Y	JP 5-317334 A (三菱マテリアル株式会社) 3. 12月. 1993 (03. 12. 93) , 特許請求の範囲, 図 1 ~ 4 (ファミリーなし)	8
Y	JP 7-8548 A (三井東圧化学株式会社) 13. 1 月. 1995 (13. 01. 95) , 特許請求の範囲, 【0006】 - 【0011】 (ファミリーなし)	16, 17, 20
Y	JP 6-321515 A (大阪セメント株式会社) 22. 11月. 1994 (22. 11. 94) , 特許請求の範囲, 【0015】 , 【0018】 (ファミリーなし)	16, 17, 20
Y	JP 6-219917 A (ライオン株式会社) 9. 8 月. 1994 (09. 08. 94) , 特許請求の範囲, 【0011】 - 【0012】 , 【0020】 - 【0022】 (ファミリーなし)	18-20